

SENOLÍTICOS, FÁRMACOS PARA PREVENIR EL DETERIORO ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO*

Arturo Belmont¹, Kevin Samael Olascoaga-Del Angel^{1,2}, Mina Königsberg*¹

¹Laboratorio de Bioenergética y Envejecimiento Celular, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México, México

²Posgrado en Biología Experimental, DCBS, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México, México *Autor de correspondencia correo E: mkf@xanum.uam.mx

RESUMEN

La senescencia celular es una de las características que contribuyen al envejecimiento a nivel celular. Las células senescentes secretan citocinas y quimocinas que dañan a los tejidos y se han relacionado con el establecimiento de varias patologías asociadas al envejecimiento. Recientemente se ha reportado que el eliminar a las células senescentes de los tejidos disminuye las afectaciones relacionadas con el envejecimiento y mejora la calidad de vida de los animales de experimentación. Lo anterior ha generado una búsqueda por encontrar fármacos o moléculas que eliminen de manera selectiva a las células senescentes y que puedan ser usados en humanos sin generar efectos secundarios. A estas moléculas se les conoce como senolíticos. El objetivo de este artículo es discutir los avances en cuanto a la eliminación de las células senescentes por distintos tipos de senolíticos. Se analizará el reposicionamiento de fármacos para encontrar senolíticos, así como el uso de moléculas provenientes de productos naturales y se discutirán los resultados de los primeros estudios clínicos que actualmente se están realizando con pacientes.

ABSTRACT

Cellular senescence is one of the hallmarks that contribute to aging at the cellular level. Senescent cells secrete a set of cytokines and chemokines that damage tissues and have been related to the establishment of several age-associated pathologies. It has recently been reported that eliminating senescent cells from tissues decreases age-related effects and improves the quality of life of experimental animals. This has generated an intemperate search to find drugs or molecules that selectively eliminate senescent cells and that can be used in humans without causing side effects. These molecules are known as senolytics. Therefore, the objective of this paper is to discuss the advances regarding the elimination of senescent cells by different types of senolytics. The repositioning of drugs to find senolytics will be analyzed, as well as the use of molecules obtained from natural products, and the results of the first clinical studies that are already being carried out with patients will be discussed.

La senescencia celular y su relación con el envejecimiento

El envejecimiento de un organismo se caracteriza por la pérdida progresiva de la integridad fisiológica que se traduce en deterioro funcional y vulnerabilidad hacia la muerte. Una de las características

del envejecimiento es la senescencia celular; las células senescentes (CS) se acumulan en los tejidos de organismos envejecidos y de pacientes con algunas enfermedades (1).

La senescencia celular es un fenómeno en el que las células detienen su proliferación de manera irreversible en respuesta a diferentes estresores,

PALABRAS CLAVE:

Envejecimiento, senescencia celular, senolíticos, fármacos, productos naturales.

KEY WORDS:

Aging, cellular senescence, senolytics, drugs, natural products.

evitando así progresar hacia un tumor (1-4). Las principales vías por las cuales se induce la senescencia incluyen la de p53/p21 y/o la de pRB/p16INK4a (2), que son desencadenadas por la respuesta de daño del ADN (DDR, por sus siglas en inglés: DNA Damage Response) (3). Estas vías pueden ser estimuladas por la erosión de los telómeros durante la división celular exhaustiva, en lo que se ha denominado senescencia replicativa (SR) (4). Sin embargo, se ha sugerido que la senescencia *in vivo* podría inducirse preferentemente como respuesta a diferentes estímulos, sin importar el número de duplicaciones celulares, es decir, independientemente del acortamiento de los telómeros (3). A este tipo de senescencia se le conoce como senescencia prematura inducida por estrés (SIPS) y puede darse en respuesta a distintos estresores como el tratamiento con H₂O₂ (5), la hiperoxia y la exposición a la radiación UV y gamma (6); o bien por estrés oncogénico (7), inhibición del proteosoma (8) y la disminución de la mitofagia (9).

Las CS presentan alteraciones en su morfología (tamaño y forma) (10), además de presentar otras modificaciones como la pérdida de la lámina B1 y la generación de focos de heterocromatina (SAHF), el aumento de la enzima β-galactosidasa y de las proteínas inhibitoras del ciclo celular como p21, p16 y pRb (2). También tienen una expresión genética alterada ya que sintetizan proteínas que no son las que comúnmente producen, y no responden ante estímulos apoptóticos o mitogénicos. Pero lo más importante es que producen un secretoma llamado Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP, por sus siglas en inglés), que incluye una variedad de moléculas, como citocinas proinflamatorias, quimiocinas y metaloproteasas y que se ha relacionado con el establecimiento de diversas enfermedades y con el deterioro asociado al envejecimiento (11).

Hace algunos años se demostró que eliminar de forma selectiva a las CS retardaba o atenuaba los efectos deletéreos del envejecimiento. Estos fármacos se conocen como senolíticos.

De igual forma existen otros fármacos que también tienen efectos sobre las CS llamados senomórficos, cuyo mecanismo de acción es suprimir a los componentes proinflamatorios del SASP, produciendo así un efecto benéfico sin tener que eliminar estas células. A diferencia de los senolíticos, cuyo objetivo es eliminar las CS por medio de apoptosis por vía intrínseca, los senomórficos actúan a través de las vías de NF-κB, p38 MAPK, mTOR, JAK/STAT y de algunas citocinas como reguladoras IL-1α, para modificar el SASP y hacerlo menor inflamatorio (12, 13).

Efectos benéficos y dañinos del SASP

Como se mencionó antes, existe una gran cantidad de reportes sobre los efectos nocivos del SASP y su contribución a la inflamación crónica durante el envejecimiento, así como su participación en el establecimiento de diversos padecimientos como el cáncer, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas (11). No obstante, el SASP también tiene efectos benéficos en el organismo. Uno de ellos es en el proceso de reparación tisular. Una molécula fundamental en este proceso es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-A), que es secretado por las CS y tiene efectos mitogénicos sobre las células mesenquimales y efectos de diferenciación sobre los fibroblastos para la producción de miofibroblastos (14). Por otro lado, durante el proceso de homeostasia hay una alta producción de matriz extracelular, la cual debe ser remodelada a través de las metaloproteasas de matriz extracelular (MMP) secretadas por CS como componentes del SASP (15). Otro ejemplo se da en el desarrollo embrionario. Se sabe que la senescencia celular ocurre en regiones específicas del embrión y en momentos determinados de su desarrollo. Las moléculas del SASP secretadas por las CS son señales que guían la proliferación de células vecinas e inducen patrones de diferenciación (16, 17).

Debido a que las CS pueden tener efectos benéficos, algunos investigadores han cuestionado la pertinencia de eliminarlas, y en caso de hacerlo, en qué momento de la vida sería el momento óptimo para hacerlo. No obstante, en este artículo no se abordará esta discusión.

Modelos transgénicos y fármacos senolíticos

En el año 2011, Baker y colaboradores (18) desarrollaron uno de los primeros modelos de ratones transgénicos usados para estudiar los efectos que tendría el eliminar a las CS del organismo. Este modelo de ratón se conoce como INK-ATTAC. El nombre ATTAC proviene de otro modelo transgénico de ratón donde se induce la muerte por apoptosis al activar a la caspasa 8 al administrar el compuesto AP20187 (ATTAC: Apoptosis Through Targeted Activation of Caspase 8). En este caso particular es el ratón INK-ATTAC, porque la activación de la caspasa 8 elimina de manera selectiva a las células que expresan al inhibidor del ciclo celular p16^{Ink4}. En este modelo se induce la apoptosis de manera selectiva en las CS al administrar el AP20187 que permite la activación de la caspasa 8 únicamente en las células que tienen activado al promotor del gen p16^{Ink4} (Fig. 1). De esta manera, es posible remover

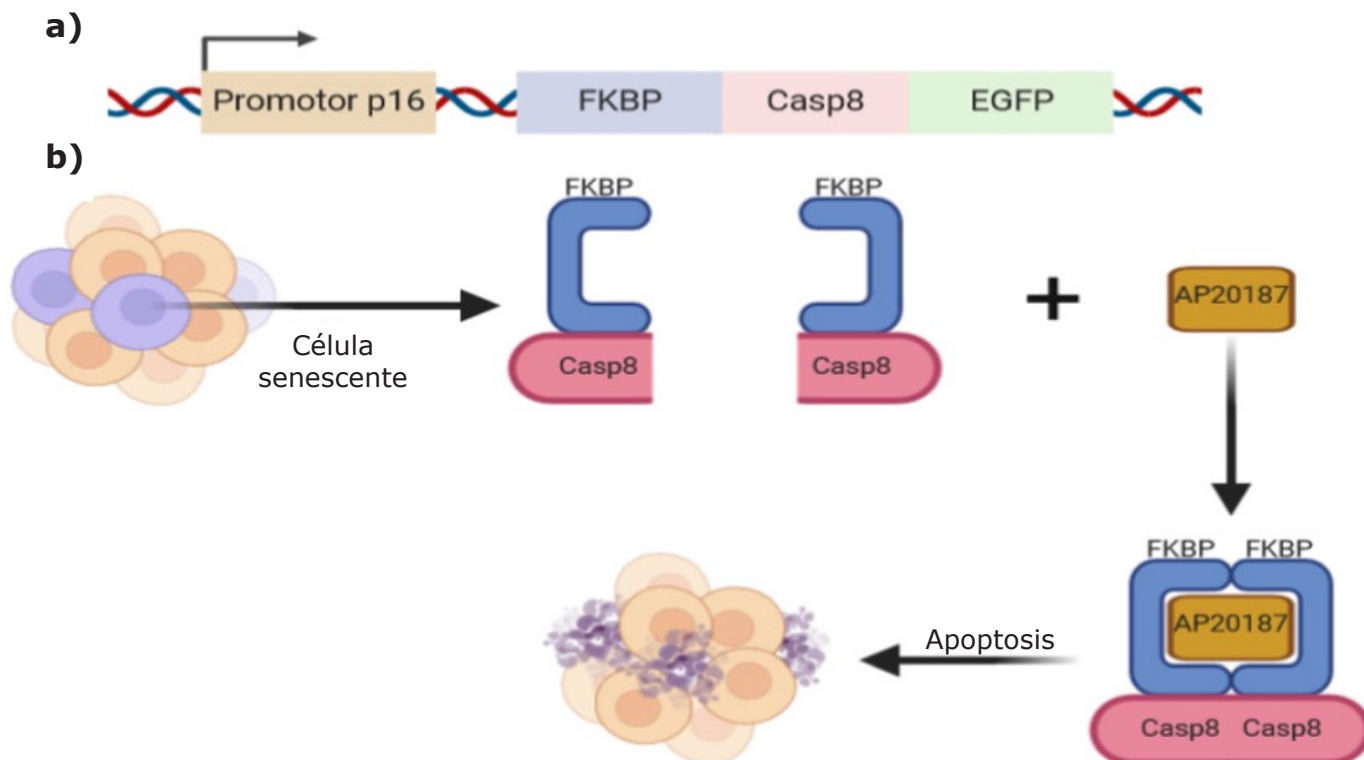


Figura 1. Modelo INK-ATTAC. El modelo de ratón transgénico INK-ATTAC utiliza el marcador de senescencia p16 para dirigir la eliminación de células senescentes, ya que la construcción genética se introduce bajo el promotor de p16 asegurando que solo las CS sean eliminadas.

(a) Se representa el constructo genético que utiliza la proteína verde fluorescente (GFP) para la identificación de la transfección por fluorescencia y los genes de la proteína de andamiaje (FKBP) y la caspasa 8 (Casp8).

(b) Las células que expresen p16 sintetizan a la proteína FKBP unida a Casp8 y al exponer a los ratones al compuesto AP20187, se cataliza la unión de dos FKBP/Casp8, iniciando así la vía extrínseca de apoptosis y eliminando a las CS.

selectivamente a las CS en el momento deseado, para dilucidar su efecto dentro del tejido. Este estudio demostró por primera vez que al eliminar a las CS en tejidos susceptibles a acumularlas, como es el tejido adiposo, el músculo esquelético y los ojos, se retrasan algunas patologías relacionadas con la edad, como lordosis, sarcopenia y cataratas (18). Pero lo más importante es que el estudio demostró por primera vez que la eliminación de estas células prevenía el deterioro asociado al envejecimiento. Después del ratón INK-ATTAC se desarrollaron otros modelos como el ratón p16-3MR (trimodality reporter) (Fig.2) entre otros (19). Este tipo de ratón se ha combinado con distintos modelos transgénicos produciendo una cepa transgénica doble, como el INK-ATTAC-db/db para estudiar la obesidad (20), o como el INK-ATTAC-tauPS19 para estudiar el deterioro cognitivo (21).

Se sabe que las CS tienen sobreexpresadas a las proteínas de las vías anti-apoptóticas y por esta razón no se mueren por apoptosis; por lo que se buscaron fármacos para inhibir a estas vías e inducir la muerte celular por apoptosis (22). A

dichos blancos terapéuticos se les conoce como SCAPs (por el inglés: senescent cell anti-apoptotic pathways) (23). Lo anterior ha fomentado el interés entre los científicos y las compañías farmacéuticas para encontrar los mejores senolíticos y lograr eliminar a las CS para emplearlos en humanos.

Los primeros fármacos utilizados para eliminar CS fueron el antioxidante quercetina y el quimioterapéutico dasatinib. Estos fármacos, que tienen diversas propiedades ya reportadas, se emplearon para eliminar CS (24, 25), como se explica más adelante.

El Dasatinib (Fig. 3) es un fármaco inhibidor de varias cinasas de tirosina pertenecientes a la familia Src (se nombra por su abreviatura de sarcoma) y de BCR/ABL (una mutación formada por la combinación los genes BCR, del inglés Breakpoint Cluster Region, que se encuentra en el cromosoma 22 con el oncogen ABL, por su semejanza con el de la leucemia murina de Abelson, y está en el cromosoma 9). El mecanismo de acción del dasatinib consiste en inhibir la unión de BCR con ABL, ya que estas proteínas activan vías anti-apoptóticas

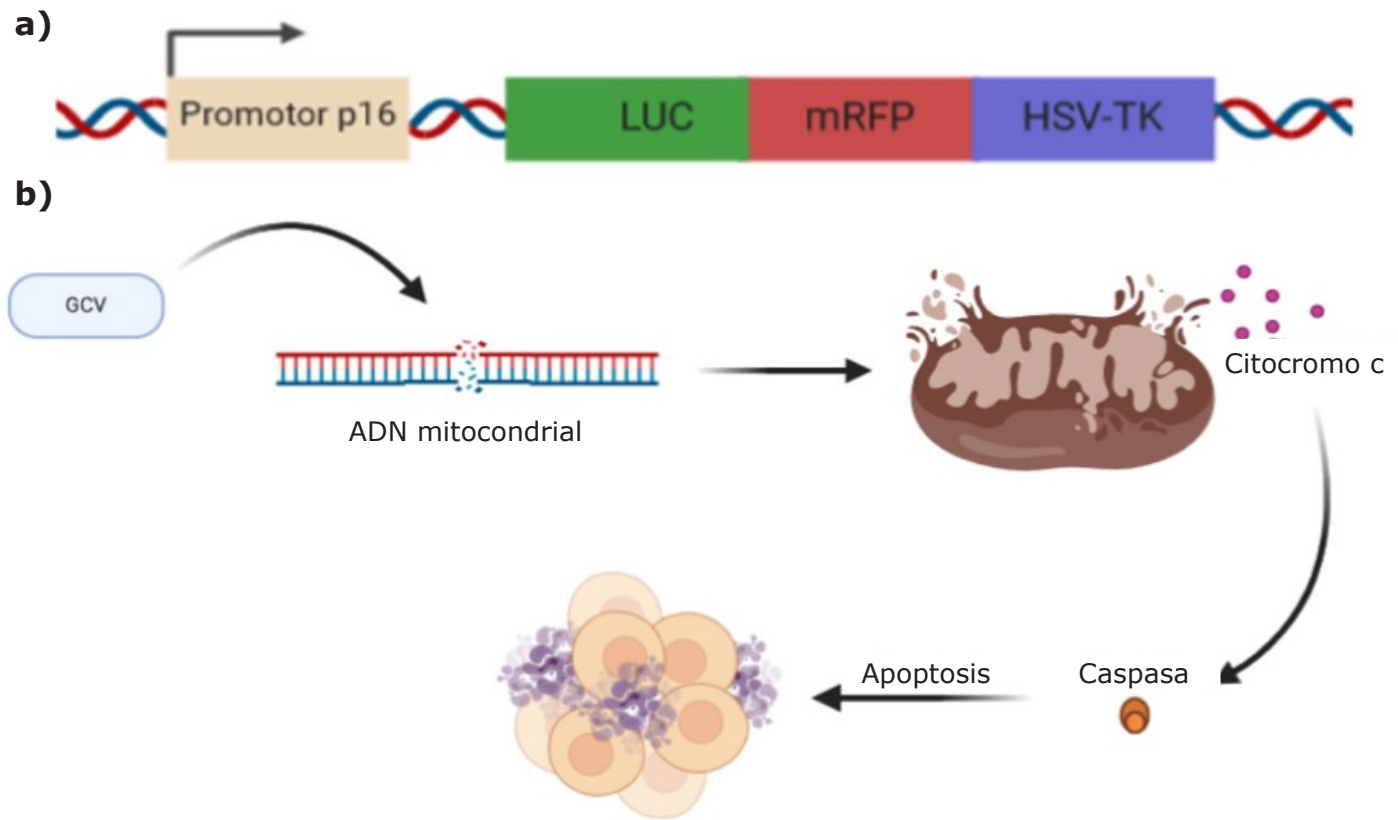


Figura 2. Modelo p16-3MR. El modelo transgénico p16-3MR también permite eliminar células que sobreexpresen a p16. **(a)** Las células se modifican con un cromosoma bacteriano que incluye dos genes: uno de luciferasa (LUC) y otro fluorescente (mRFP) los cuales permiten la visualización de las células transfectadas. Además del gen HSV-TK (timidina cinasa del herpes virus) que vuelve a las células transfectadas susceptibles a la droga antiherpética ganciclovir (GCV).

(b) HSV-TK modifica al GCV para volverlo citotóxico e inducir daño al ADN mitocondrial y así iniciar el proceso de apoptosis en las CS por la vía intrínseca mitocondrial.

como las de PI3K/Akt (fosfatidilinositol-3-cinasa/proteína cinasa B respectivamente), JAK/STAT (Janus cinasa/transductor de señal y activador de transcripción) y MAPK/ERK (quinasas de proteínas activadas por mitógenos). En cuanto a la quercetina (Fig. 4), es un flavonol de origen vegetal, con capacidades antioxidantes. No se conoce completamente su farmacodinamia, pero se sabe que es un inhibidor de PI3K (26). De manera interesante, se ha reportado que la combinación de estos fármacos, dasatinib + quercetina (D+Q), presenta un efecto sinérgico en cuanto a la senólisis, por lo que ésta es la forma de administración más usada en experimentación (22, 23).

Reposicionamiento de fármacos como senolíticos

En muchos casos la búsqueda de nuevos fármacos que sirvan para curar, paliar o prevenir enfermedades resulta poco fructífera, ya que se deben buscar

compuestos con actividad biológica adecuada, baja toxicidad, buena solubilidad y biodisponibilidad, etc., por lo que una alternativa interesante es el reposicionamiento farmacológico. Como dijo Sir. James W. Black, premio Nobel de medicina y fisiología en 1988: "El criterio más conveniente para el descubrimiento de un nuevo fármaco es empezar con uno viejo".

En el caso de los senolíticos, se utilizan combinaciones de diferentes fármacos para tener efectos sinérgicos y poder abarcar una mayor cantidad de tipos celulares. A la fecha son varios los medicamentos que se han reposicionado como senolíticos. El compuesto ABT-737 se desarrolló para una posible terapia contra el cáncer, pero se ha utilizado para eliminar fibroblastos inducidos a senescencia a través de diferentes estímulos. La eliminación de las CS se lleva a cabo por la inhibición de las proteínas anti-apoptóticas BCL-XL y BCL-W (27). El fármaco alactinib, usado en el tratamiento del cáncer de pulmón, también elimina fibroblastos y

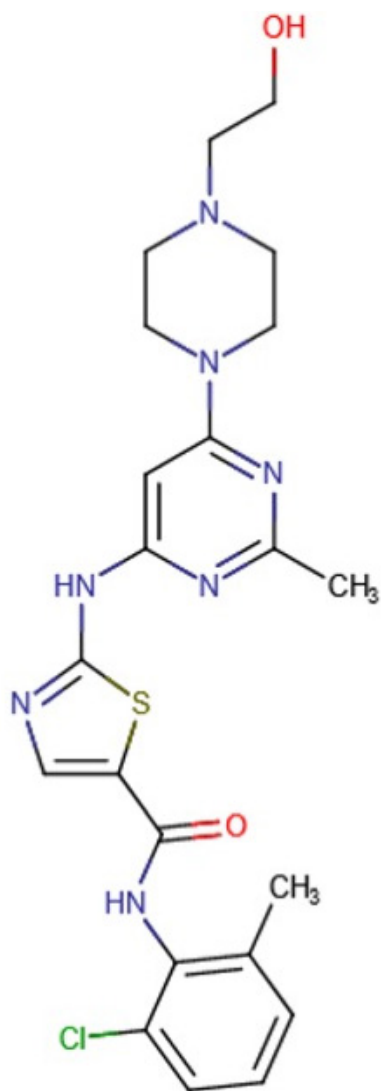


Figura 3. Dasatinib. Estructura química del dasatinib.

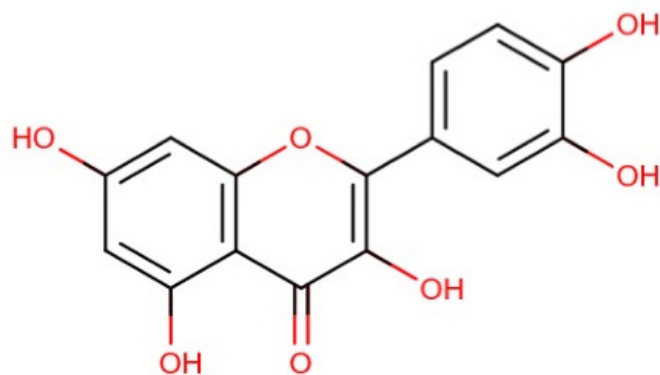


Figura 4. Quercetina. Estructura química de la quercetina.

células madre senescentes de ratón (28). Al igual que alactinib, el fármaco nintedanib, usado para cáncer de pulmón, tiene capacidades senolíticas; sin embargo, sus dosis efectivas van de 1-5 μM , ya que a dosis mayores su citotoxicidad en células no senescentes aumenta (29). La alvespimicina, comúnmente usada como tratamiento en tumores sólidos y leucemia mieloide, es un inhibidor de la proteína de choque térmico 90 (HSP90) (30); este fármaco se usa para eliminar fibroblastos senescentes de ratón y de humano, dando buenos resultados en la eliminación selectiva de estas a una dosis menor en comparación con otros senolíticos probados.

De manera muy interesante, el compuesto ABT-263, también conocido como navitoclax, es un fármaco nuevo que se ideó como tratamiento contra el cáncer (31) y que posee capacidades senolíticas.

Otros fármacos utilizados para la eliminación de CS son la azitromicina y la roxitromicina. Estos fármacos son antibióticos macrólidos que se usan principalmente en enfermedades bacterianas de las vías respiratorias, no obstante, se ha visto que tienen efectos senolíticos en fibroblastos de pulmón y piel; sin embargo, se encontró que la roxitromicina no es tan específica en la eliminación de CS ni tan eficaz como la azitromicina cuando se emplean en las mismas concentraciones (32).

Los glucósidos cardiacos son otro grupo de fármacos reposicionados con muy buenos resultados. En este grupo se encuentra la digitoxina, la digoxina, la ouabaina y la bufalina. Estas moléculas se usan en el tratamiento de varias condiciones cardiacas, aunque también se ha visto que tienen actividad senolítica en CS preneoplásicas las cuales se eliminan por apoptosis (33). Estos compuestos se utilizaron en cultivos de células A549 y se encontró que su efecto apoptótico se da a concentraciones muy bajas y es selectivo para CS (0.015 μM para digitoxina; 0.001 μM -0.0045 μM para digoxina; 0.001 μM -0.084 μM para ouabaina) (33). Sin embargo, es importante considerar que el uso de estos compuestos puede ser muy riesgoso en pacientes cardiacos, por lo que su uso en pacientes deberá ser cuidadosamente evaluado.

Búsqueda de nuevos compuestos como senolíticos

Si bien el reposicionamiento de fármacos ha sido importante en el campo de la senescencia, aún se siguen encontrando nuevas moléculas senolíticas, en especial las de origen vegetal que podrían te-

ner un papel como alimentos multifuncionales. En la tabla 1 se muestran varios ejemplos de estos compuestos y sus mecanismos de acción. Entre ellos se encuentran la alicina que se encuentra en el ajo (34), o bien la floretina, que se obtiene de la manzana, pera, fresas, etc. Y que inhiben diferentes vías de señalización llevando a la célula a su muerte por apoptosis (35). El análogo 49, un derivado de la piperlongumina, y el GL-V9, un flavonoide sintético derivado de la wogonina, tienen capacidad senolítica y se sugiere que sus efectos son debido a un desbalance en el estado redox (36, 37). El análogo EF24, un derivado de la curcumina, induce la degradación de las proteínas de la familia Bcl-2 (proteínas anti-apoptóticas) a través del proteosoma (38), induciendo así la muerte celular.

La fisetina, otro flavonoide, se ha probado como senolítico en varios tipos celulares; sin embargo, solo presentó actividad senolítica en las HUVEC donde indujo apoptosis a través de caspasas 3 y 7. En comparación, los compuestos sintéticos A1331852 y A1155463, inhibidores de Bcl-XL, tienen efecto senolítico no solo en las células HUVEC sino también en fibroblastos (39).

Otros compuestos como la tanespimicina, un derivado de la geldanamicina, tienen la capacidad de eliminar selectivamente a las CS de cultivos de MEF, miofibroblastos y fibroblastos de pulmón humanos (30). También el inhibidor de tirosinasa (SYK) tamininib tiene efecto senolítico. Este efecto se da a través de la activación de la vía intrínseca de la apoptosis mediada por caspasa 9 (40). Por último, el compuesto sintético RG-7112 diseñado como un senolítico puro, tiene la capacidad de restaurar la actividad de p53, lo que activa la apoptosis de las CS. (41).

Uso de senolíticos en humanos

Como se sabe, el camino que se debe recorrer para que se apruebe un fármaco para uso humano es bastante largo y se debe realizar con mucho cuidado y en varias etapas; desde pruebas en cultivos celulares o biopsias de tejidos, pasando a modelos *in vivo* en ratones u otros animales, hasta la prueba de los compuestos en grupos específicos de personas. Todo esto implica una gran cantidad de recursos y de tiempo, es por esto que es importante mencionar las pruebas clínicas que se están realizando con compuestos senolíticos para el tratamiento de algunas enfermedades asociadas a las CS (Tabla 2).

El primer estudio clínico con senolíticos fue un ensayo abierto de tipo Prueba de Concepto (POC) y tuvo como objetivo eliminar las CS de pacientes

TABLA 1
Compuestos con actividad senolítica y sus mecanismos de acción

| Compuesto senolítico | Mecanismo de acción | Modelos utilizados |
|----------------------------|--|--|
| Alicina | Posible inhibición de la ruta NF- κ B. Apoptosis por la disminución del potencial de membrana mitocondrial. | Células MCF-7 y HCC-70 |
| Análogo 49 | Posible aumento de ROS por la disminución de OXR1. | Células WI-38 |
| Análogo EF24 | Posible disminución de proteínas BCL-XL y MCL-1 | Células WI-38, IMR-90, HUVEC y HREC |
| Compuesto A1155463 | Inhibición de BCL-XL | Pre-adipocitos humanos, células IMR-90 y HUVEC |
| Compuesto A1331852 | Inhibición de BCL-XL | Pre-adipocitos humanos, células IMR-90 y HUVEC |
| Compuesto RG-7112 | Inhibición de MDM2 | Células IMR-90 y cultivos de células de discos intervertebrales |
| Fisetina | Inhibición de BCL-XL y HIF- α | HUVEC |
| Floretina | Inhibición de los transportadores de glucosa | Ratones <i>Su-v39h1^{-/-}</i> y cultivos primarios de células de linfoma |
| GL-V9 | Aumento de ROS y de mitocondrias, alcalinización de lisosomas | Células MDA-MB-231, MEFs, H1299, NCI-H1975, SMMC-7721, A172, MCF-7 y ratones MMTV-PyMT |
| Compuesto R406 (Tamininib) | Inhibición de FAK y p38 | HDFs |
| Tanespimicina | Inhibición de HSP90, apoptosis por estrés oxidante, genotóxico y replicativo | Cultivos primarios de MEFs, células madre mesenquimales, WI-38, IMR-90 y HUVEC |

TABLA 2
Estudios usando senolíticos realizados en pacientes

| Senolítico usado | Tipo de ensayo | Objetivo | Metodología | Pruebas realizadas | Resultados obtenidos |
|------------------|--|--|--|---|--|
| D+Q (54) | Abierto de tipo Prueba de Concepto (POC) | Eliminar las CS de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática | Pacientes ≥ 50 años. Se administró 100 mg de Q + 1250 mg de D cada 24hrs, 3 veces a la semana, durante 3 semanas | Prueba de Bateria Corta de Desempeño Físico (SPPB), Distancia Caminada en 6 Minutos (6MWD), Velocidad de Paso en 4 metros y Prueba de Pararse y sentarse en una silla. Cuantificación de citocinas en sangre. Cuestionarios para evaluar la impresión global de los pacientes | Sin cambios en la fuerza de agarre y función pulmonar. Sin cambios en las citocinas. Los pacientes reportaron una impresión favorable. |
| D+Q (24) | Abierto Piloto | Eliminar las CS de pacientes con diabetes y disfunción renal | Pacientes de entre 50-80 años. Se administró 100 mg de D + 1000 mg de Q (dividida en 2 tomas) cada 24 horas durante 3 horas | Biopsias de tejido adiposo y de piel obtenidas antes del estudio y 11 días después. Tomadas de un área a 2-5cm de la parte inferior del ombligo con un peso de 0.5-2g a través de una incisión de 3-5cm. Estudios de sangre obtenida en los días 0 y 14 del estudio | Disminución de adipocitos positivos a p16, p21 y SA- β gal. Disminución de infiltración de macrófagos. Sin cambios en las células de Langerhans. Disminución significativa en algunos componentes del SASP |
| D+ otros (55) | Estudio retrospectivo de bases de datos | Analizar el efecto que tuvieron los senolíticos sobre los pacientes con glaucoma | Se seleccionó información de pacientes con historial de glaucoma o hipertensión intraocular y que en algún punto estuvieron expuestos a algún senolítico | Se analizó la información disponible a través de modelos matemáticos, la cual incluye resultados de la prueba de Snellen y valores de presión intraocular | No hubo cambios significativos tanto en las pruebas de agudeza visual como en las de presión intraocular |

diagnosticados con fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad progresiva con pocas opciones de tratamiento (42). Los pacientes tenían una edad de ≥ 50 años y se les administró dasatinib (D) y quercetina (Q) a dosis de 100 mg y 1250 mg respectivamente, tres veces por semana, durante tres semanas. Se encontraron mejoras significativas en capacidad física en tres partes de la prueba Bateria Corta de Desempeño Físico (SPPB). La Distancia Caminada en 6 minutos (6MWD), la Velocidad de

Paso en 4 metros y la prueba de pararse y sentarse de una silla. Respecto a la fuerza de agarre y la función pulmonar, no se observó una mejoría significativa. Se aplicaron varios cuestionarios a los pacientes para evaluar la impresión global de los cambios con el tratamiento y se reportó una impresión favorable. Se cuantificaron las citocinas del SASP en la sangre, así como citocinas específicas entre las que destacan osteoponina, apelina12, activina A, interleucina 6 (IL-6), y metaloproteinasa

de matriz extracelular (MMP) 1 y 7, pero no se encontraron cambios significativos.

En otro estudio llevado a cabo en 30 pacientes de entre 50 y 80 años de edad con diabetes, para ver el efecto de la disminución de células en tejido adiposo (24), se utilizó una administración oral de 100 mg de D al día y 500 mg de Q dos veces al día, durante 3 días. Se analizaron muestras de tejido adiposo abdominal y de piel utilizando los marcadores p16, p21 y SA- β -gal, y CD68 y CD1a para análisis de macrófagos, así como la capacidad replicativa de los pre-adipocitos. El tratamiento pudo reducir la cantidad de adipocitos positivos a p16 y p21 en un 35% y 17% respectivamente y redujo en un 62% la cantidad de adipocitos positivos a SA- β -gal. El nivel de infiltración de macrófagos disminuyó un 28%. Respecto a las biopsias de piel, las células positivas para p16 y p21 disminuyeron en un 21% y 31% respectivamente. Sin embargo, las células de Langerhans no disminuyeron con la administración de D+Q. En cuanto a las interleucinas 1, 2, 6 y 9, así como las MMP2, 9 y 12 tuvieron una disminución significativa. Esos resultados se correlacionan con la disminución de adipocitos positivos a p16.

Un estudio retrospectivo utilizando información clínica de pacientes con glaucoma o hipertensión intraocular que estuvieron expuestos a algún senolítico reportó que no hubo efectos adversos o aceleración del glaucoma en los pacientes, lo que muestra que no todos los estudios han tenido éxito y confirma que deben realizarse más estudios con senolíticos para tratar el glaucoma y otras enfermedades neurodegenerativas (43).

Actualmente hay otros estudios clínicos en puerta en Estados Unidos y están registrados en clinicaltrials.gov (Tabla 3). Dos estudios se enfocarán en utilizar D + Q, el primero en sujetos con enfermedad de Alzheimer o con capacidad cognitiva levemente deteriorada (NCT04785300) y el segundo estudio se enfocará en pacientes con capacidad cognitiva levemente deteriorada amnésica o con Alzheimer en etapas tempranas y que sean positivos en Imagenología PET tau (NCT04685590). Otros cuatro estudios analizarán el uso de senolíticos en personas con osteoartritis. El primero de ellos se basará en la administración de fisetina en combinación con losartán para tratar osteoartritis de rodilla (NCT04815902), el segundo utilizará únicamente fisetina (NCT04210986), el tercero usará navitoclax intraarticular (NCT03513016) y por último se utilizará D, Q y fisetina para reducir las CS, la resorción de hueso y aumentar su formación en mujeres adultas mayores (NCT04313634).

También se ha propuesto un estudio clínico que usará fisetina para mejorar el efecto que tiene la administración de plasma rico en plaquetas en pacientes con atrapamiento femoroacetabular en conjunto con intervención quirúrgica (NCT05025956), y otro donde se administrará Q o D en supervivientes de trasplante de médula ósea para evitar un envejecimiento prematuro (NCT02652052). Por último, se buscará la disminución de CS en el tejido adiposo de pacientes con diabetes, usando D + Q (NCT02848131) o bien fisetina (NCT03325322)(44).

Perspectivas

El uso de senolíticos para la eliminación de CS es un campo prometedor, en especial para evitar el deterioro asociado al envejecimiento, así como para tratar enfermedades crónicas como diabetes, artritis, y otras, para las cuales actualmente se cuenta con tratamientos poco eficaces. Sin embargo, hay que tener cuidado en el manejo de los senolíticos, ya que la eliminación de CS puede ser contraproducente debido a que tienen funciones importantes y su participación en la fisiología del organismo aún no está del todo comprendida.

Es necesario buscar compuestos que sean más generales en cuanto al tipo celular, ya que los senolíticos no eliminan por igual a todos los tipos celulares. Además, hay que encontrar dosis que permitan una eliminación selectiva de CS por sobre las no senescentes. Para ello el campo de la bioinformática es una herramienta que podría emplearse en la búsqueda de compuestos que cumplan con las características antes mencionadas, aunque estos deberán después validarse experimentalmente (45).

Igualmente es necesario permear los conocimientos referentes a la senescencia y el efecto de los senolíticos al público en general, para que la gente esté alerta y no se deje engañar por parte de algunos medios de comunicación que traten de lucrar con estos compuestos, vendiendo la idea de un tratamiento milagroso anti-envejecimiento. Para esto hay que recordar que la idea detrás de las investigaciones relacionadas con senescencia celular y el envejecimiento no es buscar el vivir por siempre, sino otorgar una mejor calidad de vida a las personas.

Agradecimientos


Este trabajo fue apoyado por el CONACYT (FORDE-CYT-PRONACES/263957/2020. KSODA es becario CONACYT para estudios de doctorado. 

TABLA 3
Estudios aprobados usando senolíticos para realizarse en pacientes

| Senolíticos que se usarán | Objetivo | Metodología | Pruebas a realizar | Fecha tentativa de finalización del estudio |
|---------------------------|--|--|--|---|
| Quercetina, Fisetina | Eliminar células senescentes para tratar la osteoartritis | 1250 mg de quercetina + 1000 mg de Fisetina al día por 3 días, cada 3 semanas durante 12 semanas | Prueba de EVA y Cuestionario WOMAC al inicio del ensayo y después de 3, 6 y 12 semanas. Cuantificación de IL-17 sérica al inicio y final del ensayo | 01/12/23 NCT05276895 |
| Fisetina | Mejorar el beneficio del plasma rico en plaquetas y losartán en el tratamiento de la vulneración femoroacetabular y desgarró del labrum | 20 mg/kg al día por 2 días antes de la intervención quirúrgica y en los días 33, 34, 63, 64, 93 y 94 después de la cirugía | Cuestionario de mHHS, HOS, ADL, SSS, WOMAC, SF-12, PCS, Tegner, NPRS y de satisfacción del paciente. Inmunoensayos, citometría de flujo y marcadores de SASP de sangre periférica. Artroscopia | Agosto 2024 NCT05025956 |
| Fisetina | Aumentar el efecto de la inyección de un aspirado autólogo de médula ósea en la articulación de la rodilla con osteoartritis | 20 mg/kg al día, por 4 días previos a la inyección y durante 6 días posteriores | MRI, cuestionario de satisfacción del paciente, WOMAC, Tegner, IKDC, NPRS, dinamometría isocinética, análisis cinemático inferior (LEK), prueba de la escalera, caminata rápida de 40m, prueba TUG, 6MWD, inmunoensayos para componentes del SASP, cuantificación de células PBMC senescentes por citometría de flujo, análisis de fluido sinovial | 01/02/26 NCT04815902 |
| D+Q | Analizar la entrada de D+Q al cerebro para tratar el Alzheimer | Se administrarán durante 2 días seguidos cada 14 días por 12 semanas | HPLC de fluido cerebroespinal (CSF) y espectrofotometría de masa del SNC. Cuantificación de TAU y proteínas β -amiloides y marcadores de senescencia en CSF. Mapeo electrónico de la marcha y prueba MoCA | Agosto 2023 NCT04063124 |
| Fisetina | Analizar la eficacia de la Fisetina como tratamiento para la osteoartritis leve a moderada | 20 mg/kg durante 2 días al inicio del ensayo y 2 días después de 28 días | Detección de marcadores de senescencia, marcadores de degeneración de cartílago, 6MWD, prueba TUG, caminata rápida de 40m, LEK, prueba de la silla, dinamometría isocinética, cuestionario NPRS, IKDC, WOMAC, Tegner, Lysholm, MRI | 01/12/22 NCT04210986 |
| D+Q | Determinar la seguridad y eficacia de estos senolíticos en adultos mayores con impedimento cognitivo por amnesia leve o etapas iniciales de AD | 100 mg de D y 1000 mg de Q al día por 2 días cada 2 semanas por 12 semanas | Pruebas de sangre para analizar cambios en el SASP y marcadores de senescencia. Prueba CDR-SB y ADAS-Cog 14. Medición de TAU por CT | Enero 2032 NCT04685590 |

| Senolíticos que se usarán | Objetivo | Metodología | Pruebas a realizar | Fecha tentativa de finalización del estudio |
|---------------------------|--|---|--|--|
| D+Q/ Fisetina | Determinar eficacia, seguridad y tolerancia para eliminar CS y reducir fragilidad en adultos sobrevivientes de cáncer en la niñez | 100 mg de D y 1000 mg de Q al día, en los días 1, 2, 3, 30, 31, 32. El grupo con Fisetina recibirá 20 mg/kg al día en los días 1, 2, 30, 31 | Caminata rápida de 4 metros, cuantificación de células senescentes en sangre, prueba de CTCAE v5.0 | Julio 2024 NCT04733534 |
| D/Q | Analizar el efecto en la carga de CS, fragilidad y función de las células madre adiposas en individuos con riñón diabético | 100 mg de D o 1000 mg de Q al día por 3 días | Medición de marcadores de senescencia en piel, grasa y sangre. Prueba de Fried. Medición de la filtración glomerular | Junio 2022 NCT02848131 |
| Fisetina | Comparar un tratamiento de dosis alta, de duración corta y uno de dosis baja, de duración larga en pacientes con rodilla osteoartrítica | 20 mg/kg al día por 2 días y repitiendo a los 28 días. 100mg al día por 90 días | Medición de marcadores de daño hepático, renal y síndrome de lisis de tumor. EVA, WOMAC, prueba de la silla, medición de MMP3 y CTXII | 31/05/24 NCT04770064 |
| D+Q/ Fisetina | Ver si los senolíticos aumentan la formación de hueso en mujeres mayores | 100 mg de D y 1000 mg de Q al día durante 3 días cada 28 días durante 20 semanas. 20 mg/kg de Fisetina de igual forma que D+Q | Prueba CTX en sangre y medición del marcador de formación ósea P1NP en sangre | 31/03/23 NCT04313634 |
| Fisetina | Probar si la fisetina puede ayudar en la complicación de síntomas por COVID-19 | 20 mg/kg al día en los días 0, 1, 8, 9 | Evaluación del síndrome de Hauler | Junio 2023 NCT04771611 |
| Fisetina | Probar si la fisetina puede ayudar a prevenir la progresión y/o aliviar las complicaciones del COVID-19 | 20 mg/kg al día en los días 0, 1, 8, 9 | Evaluación de la severidad de los síntomas | Diciembre 2023 NCT04537299 |
| Fisetina | Probar si la fisetina puede prevenir el deterioro de la oxigenación, fragilidad e hiper-inflamación y la evolución de la enfermedad por COVID-19 | 20 mg/kg al día por 2 días | Cambios en la oxigenación por SPO2/FiO2. Evaluación de la evolución de la severidad de la enfermedad | Julio 2023 NCT04476953 |
| Navitoclax | Establecer la seguridad y tolerancia del navitoclax | Una única inyección intraarticular en la articulación femorotibial de pacientes con osteoartritis | Medición de la concentración sérica del navitoclax 24 hrs después de la inyección, puntaje diario de la intensidad del dolor usando la escala de 11 puntos, WOMAC, medición del SASP en la sangre y aspirados del líquido sinovial, WOMAC-KOOS | Concluyó el 12/04/19; sin embargo, no hay resultados publicados NCT03513016 |

REFERENCIAS

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
2. Muller M. Cellular Senescence: Molecular mechanisms, *In Vivo* Significance and Redox Considerations. *Antioxid. Redox Signal*. 2009;11:59-98.
3. Rodier F, Muñoz D, Teachenor R, Chu V, Le O, Bhaumik D, Coppé J, Campeau E, Beauséjour C, Kim S, Davalos A, Campisi J. DNA-SCARS: distinct nuclear structures that sustain damage-induced senescence growth arrest and inflammatory cytokine secretion. *J Cell Sci*. 2011;124 (1):68-81.
4. Dimri G. What has senescence got to do with cancer? *Cancer Cell*. 2005;7:505-512.
5. López-Diazguerrero NE, López-Araiza H, Conde-Perezprina J, Bucio L, Cárdenas-Aguayo M, Ventura J, Covarrubias L, Gutiérrez-Ruiz M, Zentella A, Königsberg M. Bcl-2 protects against oxidative stress while inducing premature senescence. *Free Rad. Biol. Med*. 2006; 40(7):1161-1169.
6. Toussaint O, Medrano E, von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp. Gerontol*. 2000;35 (8) 927-945.
7. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*. marzo de 1997;88(5):593-602.
8. Torres C, Lewis L, Cristofalo V. Proteasome inhibitors shorten replicative life span and induce a senescent-like phenotype of human fibroblasts. *J. Cell Physiol*. 2006; 207(:3)845-853.
9. Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Ito S, Minagawa S, Yumino Y, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura S, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *OncoImmunology*. 2012; 1 (5):630-641.
10. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev*. 1 de abril de 2019;99(2):1047-78.
11. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J (2010) The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5:99-118.
12. Lagoumtzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med*. agosto de 2021;171:169-90.
13. Zhang L, Pitcher LE, Prahald V, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *FEBS J*. febrero de 2022;febs.16350.
14. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge RM, Vijg J, Van Steeg H, Dollé ME, Hoeijmakers JH, de Bruin A, Hara E, Campisi J. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. 2014;31(6):722-733.
15. Adams PD. Healing and hurting: molecular mechanisms, functions, and pathologies of cellular senescence. *Mol Cell*. 2009;36 (1):2-14.
16. Storer M, Mas A, Robert-Moreno A, Pecoraro M, Ortells MC, Di Giacomo V, Yosef R, Pilpel N, Krizhanovsky V, Sharpe J, Keyes WM . Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning. *Cell*. 2013;155 (5):1119-30.
17. Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, Rodríguez-Baeza A, Varela-Nieto I, Ruberte J, Collado M, Serrano M. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*. 2013;155 (5):1104-18.
18. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479(7372):232-6.
19. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge RM, Vijg J, Van Steeg H, Dollé MET, Hoeijmakers JHJ, de Bruin A, Hara E, Campisi J. An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing through Secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. 2014;31(6):722-33.
20. Palmer AK, Xu M, Zhu Y, Pirtskhalava T, Weivoda MM, Hachfeld CM, Prata LG, Dijk TH, Verkade E, Casaclang-Verzosa G, Johnson KO, Cubro H, Doornebal J, Ogrodnik M, Jurk D, Jensen MD, Chini EN, Miller JD, Matveyenko A,

- Kirkland JL. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell*. 2019;18(3):e12950.
21. Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, Swenson BL, van Deursen JM, Baker DJ. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature*. 2018;562(7728):578-82.
 22. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK, Ikeno Y, Hubbard GB, Lenburg M, O'Hara SP, LaRusso NF, Miller JD, Roos CM, Verzosa GC, LeBrasseur NK, Wren JD, Farr JN, Khosla S, Kirkland JL. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644-58.
 23. Kirkland JL, Tchkonina T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *J Am Geriatr Soc*. octubre de 2017;65(10):2297-301.
 24. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, Herrmann SM, Jensen MD, Jia Q, Jordan KL, Kellogg TA, Khosla S, Koerber DM, Lagnado AB, Lawson, DK, LeBrasseur NK, Lerman LO, McDonald KM, McKenzie TJ, Kirkland JL. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:446-56.
 25. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, Inman CL, Ogronnik MB, Hachfeld CM, Fraser DG, Onken JL, Johnson KO, Verzosa GC, Langhi LGP, Weigl M, Giorgadze N, LeBrasseur NK, Miller JD, Jurk D, Kirkland JL. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med*. 2018;24(8):1246-56.
 26. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Wilson M. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1074-82.
 27. Yosef R, Pilpel N, Tokarsky-Amiel R, Biran A, Ovadya Y, Cohen S, Vadai E, Dassa L, Shahar E, Condiotti R, Ben-Porath I, Krizhanovsky V. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat Commun*. 2016;7:11190.
 28. Colucci M, Revandkar A, Alimonti, A (2020) New ALK inhibitor senolytic drugs (fondazione per l'istituto oncologico di ricercar) Patent.
 29. Cho SH, Chen JA, Sayed F, Ward ME, Gao F, Nguyen TA, Krabbe G, Sohn PD, Lo I, Minami S, Devidze N, Zhou Y, Coppola G, Gan L. SIRT1 deficiency in microglia contributes to cognitive decline in aging and neurodegeneration via epigenetic regulation of IL-1 β . *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2015;35(2):807-18.
 30. Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, McGowan SJ, Zhu Y, Brooks RW, Rassi D, Gregg SQ, Stripay JL, Dorransoro A, Corbo L, Tang P, Bukata C, Ring N, Giacca M, Li X, Tchkonina T, Kirkland JL, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun*. 2017;8(1):422.
 31. Tse C, Shoemaker AR, Adickes J, Anderson MG, Chen J, Jin S, Johnson EF, Marsh KC, Mitten MJ, Nimmer P, Roberts L, Tahir SK, Xiao Y, Yang X, Zhang H, Fesik S, Rosenberg SH, Elmore SW. ABT-263: A Potent and Orally Bioavailable Bcl-2 Family Inhibitor. *Cancer Res*. 2008;68(9):3421-8.
 32. Oszvari B, Nuttall JR, Sotgia F, Lisanti MP. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of «senolytic» drugs that target senescent human fibroblasts. *Aging*. 2018;10(11):3294-307.
 33. Triana-Martínez F, Picallos-Rabina P, Da Silva-Álvarez S, Pietrocola F, Llanos S, Rodilla V, Soprano E, Pedrosa P, Ferreirós A, Barradas M, Hernández-González F, Lalinde M, Prats N, Bernadó C, González P, Gómez M, Ikonopoulou MP, Fernández-Marcos PJ, García-Caballero T, Collado M. Identification and characterization of Cardiac Glycosides as senolytic compounds. *Nat Commun*. 2019;10(1):4731.
 34. Rosas-González VC, Téllez-Bañuelos MC, Hernández-Flores G, Bravo-Cuellar A, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF, et al. Differential effects of alliin and allicin on apoptosis and senescence in luminal A and triple-negative breast cancer: Caspase, $\Delta\Psi_m$, and pro-apoptotic gene involvement. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020;34(6):671-86.
 35. Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JHM, et al. Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. *Nature*. 2013;501(7467):421-5.
 36. Liu X, Wang Y, Zhang X, Gao Z, Zhang S, Shi P, Zhang X, Song L, Hendrickson H, Zhou D, Zheng G. Senolytic activity of piperlongumine analogues: Synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(14):3925-38.
 37. Yang D, Tian X, Ye Y, Liang Y, Zhao J, Wu T, Lu N. Identification of GL-V9 as a novel senolytic agent against senescent breast cancer cells.

- Life Sci. 2021;272:119196.
38. Li W, He Y, Zhang R, Zheng G, Zhou D. The curcumin analog EF24 is a novel senolytic agent. *Aging*. 2019;11(2):771-82.
 39. Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T, Giorgadze N, Wentworth M, Fuhrmann-Stroissnigg H, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Tchkonina T, Kirkland JL. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging*. 2017;9(3):955-63.
 40. Cho HJ, Yang EJ, Park JT, Kim JR, Kim EC, Jung KJ, et al. Identification of SYK inhibitor, R406 as a novel senolytic agent. *Aging*. 2020;12(9):8221-40.
 41. Cherif H, Bisson DG, Mannarino M, Rabau O, Ouellet JA, Haglund L. Senotherapeutic drugs for human intervertebral disc degeneration and low back pain. *eLife*. 2020;9:e54693.
 42. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonina T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, Prata L, Masternak MM, Kritchevsky SB, Musi N, Kirkland JL. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019;40:554-63.
 43. El-Nimri NW, Moore SM, Zangwill LM, Proudfoot JA, Weinreb RN, Skowronska-Krawczyk D, Baxter SL. Evaluating the neuroprotective impact of senolytic drugs on human vision. *Sci Rep*. 2020;10 (1):21752.
 44. Clinicaltrials.gov. 2022. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/>
 45. Olascoaga-Del Angel KS, Gutierrez H, Königsberg M, Pérez-Villanueva J, López-Diazguerrero NE. Exploring the fuzzy border between senolytics and senomorphics with chemoinformatics and systems pharmacology. *Biogerontology*. 2022;23(4):453-71.